

北里大学病院における呼吸器材料由来の *Streptococcus pneumoniae*の検出状況と薬剤感受性の推移

二本柳 伸^{1,3}, 高山 陽子^{1,4}, 和田 達彦^{1,5}, 中村 正樹^{3,6}, 中崎 信彦², 佐藤 寛生¹,
大川原 裕樹¹, 高城 由美子¹, 青柳 佐知子¹, 藤木 くに子¹, 狩野 有作^{2,7}

¹北里大学病院医療支援部感染管理室

²北里大学病院臨床検査部

³北里大学北里生命科学研究所感染制御研究センター

⁴北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療開発部門感染制御学

⁵北里大学医学部膠原病・感染内科学

⁶北里大学医療衛生学部医療検査学科微生物学

⁷北里大学医学部臨床検査診断学

背景: 2010年11月に5歳未満の7価結合肺炎球菌ワクチン(PCV7)の接種費用が公費助成となったため、呼吸器材料由来の肺炎球菌の検出状況と薬剤感受性の推移を調査した。

方法: 肺炎球菌の年度別(2005~2014年度)と世代別(5歳未満, 5~14歳, 15~64歳, 65歳以上)の検出状況, および薬剤感受性の推移(2005~2013年度)を調査した。呼吸器系材料を対象に年度別の検体数と菌株数を調査し, 世代別に肺炎球菌の検出率を算出した。また, PCV7の接種費用が公費助成となった2010年度を境に, 2005~2009年度の菌株数の平均値を1.00として2011~2014年度の菌株数の割合と比較した。

結果: 検出状況は, 2007~2013年度までは全期間の平均値とほぼ同じ水準で推移していたが, 2014年度は5歳未満以外で検出率が平均値を上回っていた。また, 2011~2014年度の菌株数は, 2012年度までは全世代で経年的な減少傾向を示したが, 2014年度は5~14歳と65歳以上でPCV7の開始前の平均菌株数を上回っていた。薬剤感受性は, 全世代でpenicillin Gの耐性株は1,827株中9株であった。そのうち, 6株は5歳未満から検出した一方, 65歳以上では1株も検出されなかった。また, 2012年度以降は全世代で未検出であった。

結論: 肺炎球菌は, 2011~2012年度は全世代で減少傾向, 2014年度は5歳未満以外で増加傾向を示したことから, 今後もその推移に留意する必要がある。

Key words: 肺炎球菌, 7価結合型肺炎球菌ワクチン, 検出状況と薬剤感受性

序 文

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) は, 市中肺炎の起炎菌として最も高頻度に検出される通性嫌気性グラム陽性双球菌であり, 中耳炎, 髄膜炎, および敗血症においても主要な起炎菌である。本菌はヒト上気道粘膜に無症候性に定着しており, 保菌者の割合は小児で20~40%, 成人で10%程度と報告されている¹。本菌の上気道粘膜への定着は, 侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)の発症や集団内伝搬の第一段階となるため², 特に小児と接点をもつ家族や職業では起炎菌としての考慮が必要となる。なお, *S. pneumoniae*は2010年11月に開始された子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業で7価結合肺炎球菌ワクチン

(PCV7)の接種費用が公費助成となったことでIPDは減少しているとの報告がある³。

今回, 我々は2005~2014年度に至る10年間を対象期間として, *S. pneumoniae*の検出状況と各種抗菌薬の薬剤感受性の推移について調査を行ったのでその詳細を報告する。

対象と方法

1. 検体数と菌株数

*S. pneumoniae*の検出状況は2005~2014年度に至る期間, *S. pneumoniae*の薬剤感受性は2005~2013年度に至る期間を対象期間とし, 北里大学病院の各診療科から提出された検査材料のうち, 呼吸器系材料(咽頭粘膜,

Received 23 February 2016, accepted 16 March 2016

連絡先: 二本柳伸(北里大学病院医療支援部感染管理室)

〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里1-15-1

E-mail: shin0225@kitasato-u.ac.jp

扁桃粘膜, 鼻腔粘膜, 痰, 気管支洗浄液, および気管支吸引物を対象検体とした。そして, 年度毎に同一患者から提出された対象検体のうち, 初回に提出された対象検体のみを年度別の対象検体(検体数)とした。また, 年度毎に同一患者の対象検体から*S. pneumoniae*を複数回検出した場合は, 初回の分離培養で検出した菌株のみを年度別の対象菌株(菌株数)とした。なお, *S. pneumoniae*の菌株数にはpenicillin-intermediate *S. pneumoniae*とpenicillin-resistant *S. pneumoniae*を含めた。

2. 世代別の菌株数と検査材料別の内訳

総菌株数を世代別(5歳未満, 5~14歳, 15~64歳, 65歳以上の4世代)に区分し, 各世代における菌株数, および世代毎の検査材料別の菌株数を求めた。

3. *S. pneumoniae*の検出率の年度推移

年度毎の検体数と菌株数を世代別に区分し, 個々に検出率の推移を調査した。さらに, 世代毎に検出率の平均値を求めた。

4. PCV7導入前後における*S. pneumoniae*の分離頻度の比較

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業でPCV7の接種費用が公費助成(ワクチン接種)となった2010年度を境として, 世代毎に2005~2009年度の菌株数の平均値を1.00として2011~2014年度の各年度の菌株数の割合を比較した。

5. 年齢層別の*S. pneumoniae*の薬剤感受性の年次推移

*S. pneumoniae*の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration; MIC)はClinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) 標準法⁴に準拠した微量液体希釈法のドライプレート‘栄研’(栄研)を用いて15薬剤のMICを測定した。そのうち, penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), cefotiam (CTM), cefotaxime (CTX), imipenem (IPM), erythromycin (EM), およびlevofloxacin (LVFX)の7薬剤を対象薬剤とした。なお, 操作法と判定法は添付書に従った。PCGのブレイクポイントはCLSI M100-S18⁵の髄膜炎以外の感染症に対する非経口ペニシリンに準じたが, 中間耐性(4 µg/ml)以上は耐性として感性率を算出した。*S. pneumoniae*の薬剤感受性は, 対象薬剤毎に菌株数を年度別と世代別に区分し, 個々にMIC₅₀値およびMIC₉₀値を求めた。さらに, CLSIのカテゴリリーがある対象薬剤に対して感性率を求めた。

結 果

1. 検査材料別の検体数および菌株数とその割合

対象期間内の総検体数は39,428検体であり, 検査材料別では咽頭粘膜が8,201検体(20.8%), 気管支吸引物

が557検体(1.4%), 気管支洗浄液が4,352検体(11.0%), 鼻腔粘膜が2,454検体(6.2%), 痰が23,328検体(59.2%), および扁桃粘膜が536検体(1.4%)であった。また, *S. pneumoniae*の総菌株数は2,005株であり, 検査材料別では咽頭粘膜が198株(9.9%), 気管支吸引物が15株(0.7%), 気管支洗浄液が152株(7.6%), 鼻腔粘膜が37株(1.8%), 痰が1,599株(79.8%), および扁桃粘膜が4株(0.2%)であった(Table 1)。

2. 世代別の菌株数と検査材料別の内訳

Table 1に世代別の菌株数と検査材料別の内訳を示す。世代別では65歳以上が733株(36.6%)と最も多く, 次に多かったのは5歳未満で636株(31.7%)であった。検査材料別では全世代で痰が1,599株(79.8%)と最も多かった。世代別で痰の次に多かったのは5歳未満と5~14歳が咽頭粘膜, 15~64歳と65歳以上が気管支洗浄液と世代差を認めた。

3. *S. pneumoniae*の検出率の年度推移

Figure 1に*S. pneumoniae*の検出率の年度推移を示す。対象期間における世代別の検出率の平均値は5歳未満が9.1%, 5~14歳が7.2%, 15~64歳が3.8%, 65歳以上が4.2%であった。5歳未満は2008~2009年度と2011~2014年度に至る期間は平均値を下回る, 特に2012年度は6.8%と最も低い検出率を認めた。他の世代は2006~2013年度までのいずれかの年度に個々の平均値を下回る, 特に2010~2012年度に最も低い検出率を認めたが, 2014年度には平均値を上回る検出率を認めた。

4. PCV7導入前後における*S. pneumoniae*の分離頻度の比較

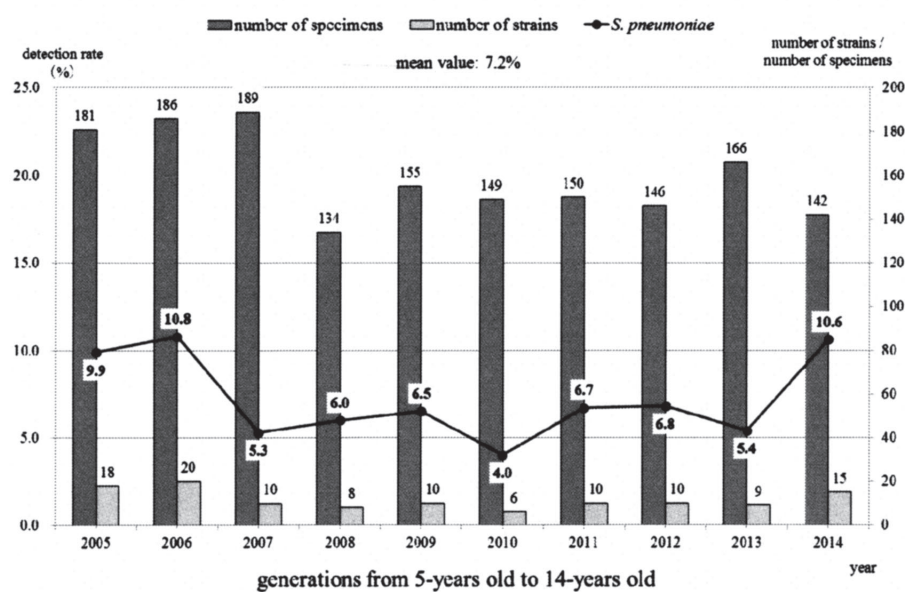
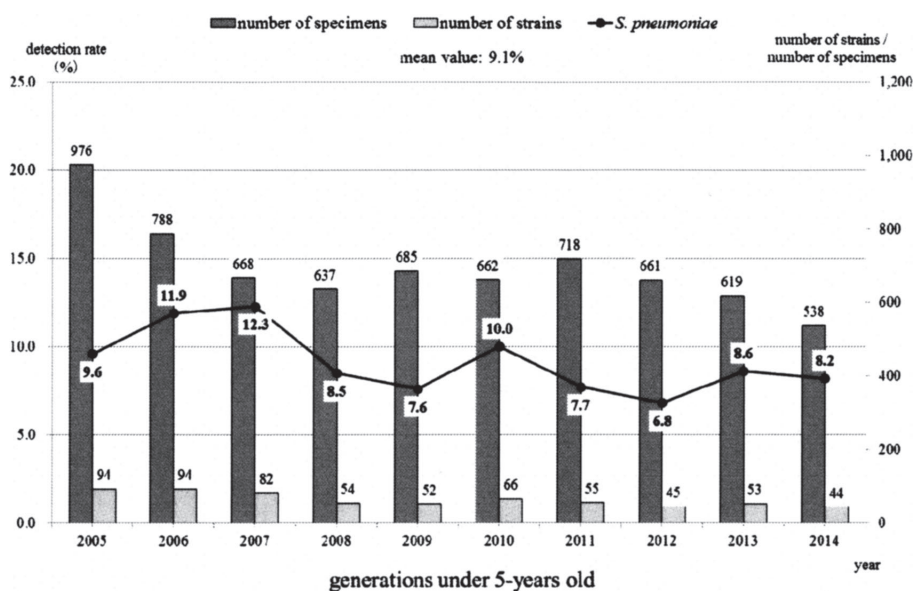
Figure 2に2011~2014年度における*S. pneumoniae*の菌株数の割合を示す。ワクチン接種が開始された2010年度を境に, 2005~2009年度の菌株数の平均値を1.00として2011~2014年度の菌株数を比較した。その結果, 2013年度までは全世代で減少傾向を示したが, 2014年度には5歳未満を除いて増加傾向を示し, 5~14歳と65歳以上においては2005~2009年度の平均菌株数を上回っていた。

5. *S. pneumoniae*の薬剤感受性

Table 2にPCGとLVFXに対する*S. pneumoniae*の薬剤感受性を示す。2005~2013年度に至る期間の全世代における総菌株数は1,827株であった。PCGに対して感性を示したのは全世代で1,818株(99.6%)であり, 感性率は年度を問わず90.0~100.0%の範囲を推移していた。耐性を示した9株中6株(66.7%)は5歳未満で2006年度は9か月女児の痰(1株), 2008年度は1歳男児の痰(1株), 2009年度は1歳女児の痰(1株), 2010年度は1歳男児2名の咽頭粘膜, 2011年度は1歳男児の痰(1株)から検出し

Table 1. Breakdown of *S. pneumoniae*

| Generation | Under 5-years old | 5-years old to 14-years old | 15-years old to 64-years old | Over 65-years old | All generations |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------|-----------------|
| Number of strains and proportion (%) | 636 (31.7) | 115 (5.7) | 521 (26.0) | 733 (36.6) | 2,005 (100.0) |
| Specimen | | | | | |
| Pharyngeal mucosa | 128 (20.1) | 32 (27.8) | 30 (5.8) | 8 (1.1) | 198 (9.9) |
| Tracheal aspirate | 2 (0.3) | 2 (1.7) | 3 (0.6) | 8 (1.1) | 15 (0.7) |
| Bronchoalveolar lavage fluid | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 58 (11.1) | 94 (12.8) | 152 (7.6) |
| Nasal mucosa | 20 (3.1) | 5 (4.3) | 10 (1.9) | 2 (0.3) | 37 (1.8) |
| Sputum | 485 (76.3) | 76 (66.1) | 417 (80.0) | 621 (84.7) | 1,599 (79.8) |
| Tonsillar mucosa | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 3 (0.6) | 0 (0.0) | 4 (0.2) |

Figure 1-1. Detection rate in *S. pneumoniae* in every fiscal year

たが、2012年度以降は未検出であった。LVFXに対して感性を示したのは全世代で1,793株(98.1%)であり、感性感率は年度を問わず93.7~100.0%の範囲を推移していた。耐性を示した34株中17株(50.0%)が65歳以上、12株(35.3%)が15~64歳から検出した。なお、2010年度以降の5歳未満に耐性株34株中5株(14.7%)を認めた。

他の薬剤感受性では、ABPCのMIC₅₀値は5歳未満のみ年度を問わず $\leq 0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ の範囲を推移、他の世代は $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$ であった。MIC₉₀値は5歳未満のみ年度を問わず $2 \mu\text{g/ml}$ 、5~14歳は $0.5 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ 、15~64歳と65歳以上は $1 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ の範囲を推移していた。CTMのMIC₅₀値は年度と世代を問わず $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀値は5~

14歳で年度を問わず $\leq 1 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ の範囲を推移、他の世代は $2 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ の範囲を推移していた。CTXに対して感性を示したのは全世代で1,798株(98.4%)であり、感性感率は年度を問わず87.5~100.0%の範囲を推移していた。耐性を示した29株中12株(41.4%)が5歳未満、3株(10.3%)が5~14歳、6株(20.7%)が15~64歳、8株(27.6%)が65歳以上から検出した。IPMに対して感性を示したのは全世代で1,709株(93.5%)であり、感性感率は年度を問わず81.5~100.0%の範囲を推移していた。耐性を示した118株中48株(40.7%)が5歳未満、4株(3.4%)が5~14歳、25株(21.2%)が15~64歳、41株(34.7%)が65歳以上から検出した。EMに対して感性を示したの

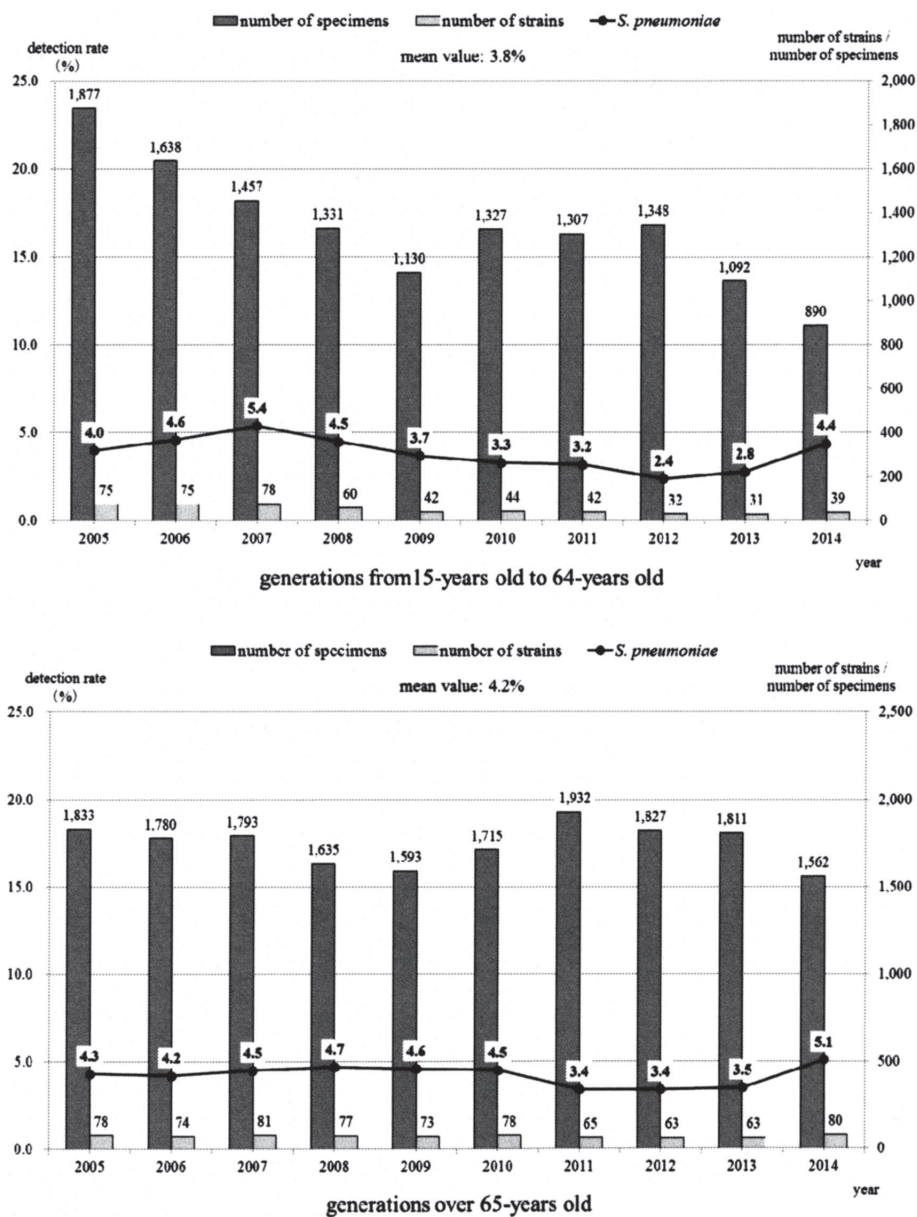


Figure 1-2. Detection rate in *S. pneumoniae* in every fiscal year

From 2007 to 2013, the detection rate of *S. pneumoniae* in each year was around the average of whole investigated years. However, the detection rate in 2014 was increased except in the under 5-year-old group.

は全世代で295株(16.1%)と耐性株が多いためMIC₅₀値とMIC₉₀値で示す。MIC₅₀値は5歳未満と5～14歳が年度を問わず4～>4 μg/ml, 15～64歳と65歳以上が2005～2009年度は2～>4 μg/ml, 2010年度以降は4～>4 μg/mlの範囲を推移していた。なお、MIC₉₀値は年度と世代を問わず>4 μg/mlであった。

考 察

*S. pneumoniae*は市中肺炎で最も検出される起炎菌であり、菌血症を合併した場合は致死率が約20%と極めて高い⁶。本菌はIPDを惹起し、抗菌薬治療後もしばしば重篤な後遺症を残し、致命的となる場合がある⁷。本菌はヒト上気道粘膜に無症候性に定着しており、保菌者の割合は小児で20～40%、成人で10%程度であり、鼻咽頭への定着成立後は、本菌が有する莢膜により宿主自然免疫を回避し、ヒト上気道粘膜で数週間から数か月にわたり生存し、集団内伝搬の成立を可能としている¹。莢膜の血清型は現在95種類が確認されているが、ワクチンに含まれない血清型による感染症の増加が临床上問題となっている⁸。また、家庭内や保育園と幼稚園などでは小児に定着した*S. pneumoniae*の飛沫感

染が起りやすいことが報告されている⁹。

本調査で検出した菌株数について世代別では65歳以上が733株(36.6%)と最も多く、次に多かったのは5歳未満で636株(31.7%)であった。また、検査材料別では全世代で痰が最も多かった。5歳未満と5～14歳では痰に次いで咽頭粘膜、15～64歳と65歳以上では痰に次いで気管支洗浄液と世代差を認めた。その要因として、*S. pneumoniae*による菌血症を伴う肺炎患者の年齢分布には明らかな2極化現象が認められ、5歳以下と65歳以上が多いこと¹⁰、14歳以下では中耳炎や副鼻腔炎などの上気道感染症が多いこと¹¹、5歳未満は痰を採取することが困難な場合があるため、採取し易い咽頭粘膜を検査材料に用いることが多いことなどが考えられた。

*S. pneumoniae*の検出率の年度推移では、2005～2010年度に至る期間において全世代で全期間の平均値付近を推移し、特に2009年度では65歳以上の世代以外で個々の平均値を下回っていた。平均値を下回る検出率となった要因として、CLSI M100-S18³により2008年度から髄膜炎以外の感染症に対する非経口ペニシリンの耐性が8 μg/ml以上に変更されたことで臨床的有用性の高いPCGが使用しやすくなったことが考えられた。また、平均値を上回る検出率となった要因として、23価

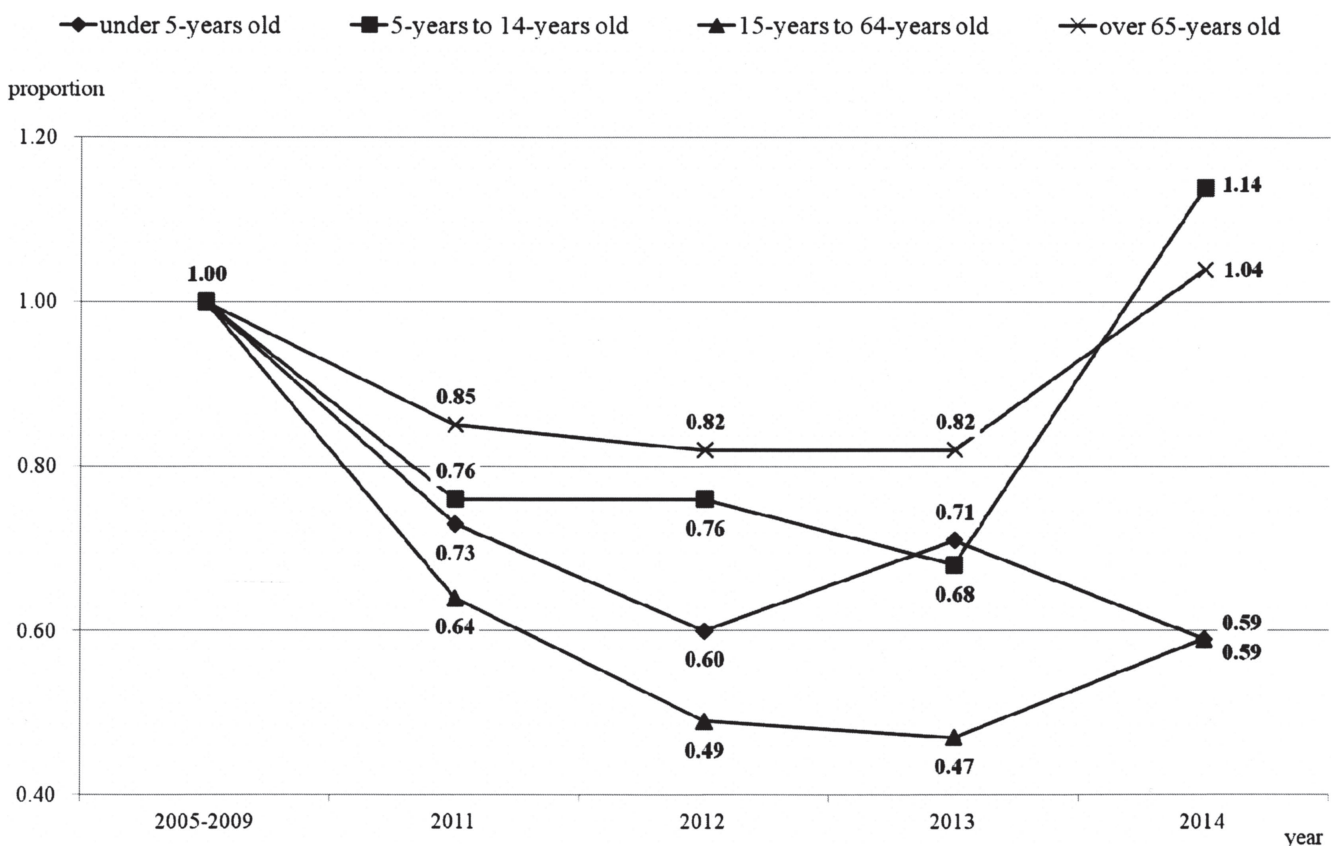


Figure 2. The proportion of strains number of *S. pneumoniae* after vaccination

Until 2012 it showed a downward trend in all generations. However, fiscal 2014 it showed a tendency to increase in the each generation except under the age of five. In particular, from 5 to 14 years of age and over 65 years of age generations became a proportion of more than 1.00.

肺炎球菌ワクチン (PPSV23) は2歳以上のハイリスク者や高齢者の肺炎球菌感染症の予防として1988年に承認されたが、65歳以上は2000～2010年に至る期間の推定接種率が7.8%と低値であったこと¹²、PPSV23などポリサッカライドを成分とするワクチンは集団免疫効果がないと考えられていること¹³などが考えられた。しかし、2005～2010年度までの検出率の変動についてその詳細は不明である。

*S. pneumoniae*の検出率の年度推移のうち、2014年度には5歳未満は平均値を下回る検出率を認めたが、他の世代は平均値を上回る検出率を認めた。さらに、PCV7の公費助成前後における*S. pneumoniae*の菌株数の比較では、PCV7の開始後、2013年度までは全世界で減少傾向を示したが、2014年度には5歳未満を除いて増加傾向を示し、特に5～14歳と65歳以上はPCV7の開始前の平均菌株数を上回っていた。その要因として、IPDの

Table 2-1. The antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* (drug: PCG)

| Generation | Year | Strains | MIC (μ g/ml) | | | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | Break point rate (%) |
|------------|------|---------|-------------------|------|------|-----|----|---|----|-------------------|-------------------|----------------------|
| | | | ≤ 0.06 | 0.12 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | >2 | | | |
| <5 | 2005 | 100 | 49 | 1 | | | 46 | 4 | | 0.12 | 1 | 100.0 |
| | 2006 | 94 | 40 | 3 | | | 45 | 5 | 1 | 1 | 1 | 98.9 |
| | 2007 | 82 | 33 | 3 | | | 37 | 9 | | 1 | 2 | 100.0 |
| | 2008 | 54 | 24 | 3 | | | 23 | 3 | 1 | 0.12 | 1 | 98.1 |
| | 2009 | 52 | 22 | | | | 26 | 3 | 1 | 1 | 1 | 98.1 |
| | 2010 | 66 | 31 | 6 | | | 20 | 7 | 2 | 0.12 | 2 | 97.0 |
| | 2011 | 55 | 30 | 4 | | | 19 | 1 | 1 | ≤ 0.06 | 1 | 98.2 |
| | 2012 | 45 | 24 | 7 | | | 12 | 2 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2013 | 53 | 34 | 5 | | | 9 | 5 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| 5-14 | 2005 | 18 | 10 | | | | 7 | | 1 | ≤ 0.06 | 1 | 94.4 |
| | 2006 | 20 | 11 | 2 | | | 6 | 1 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2007 | 10 | 4 | 1 | | | 4 | | 1 | 0.12 | 1 | 90.0 |
| | 2008 | 8 | 4 | 1 | | | 2 | 1 | | ≤ 0.06 | 2 | 100.0 |
| | 2009 | 10 | 6 | | | | 4 | | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2010 | 6 | 3 | | | | 3 | | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2011 | 10 | 5 | 2 | | | 3 | | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2012 | 10 | 5 | 3 | | | 2 | | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2013 | 9 | 5 | 1 | | | 3 | | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| 15-64 | 2005 | 75 | 47 | 1 | | | 25 | 2 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2006 | 75 | 50 | | | | 22 | 2 | 1 | ≤ 0.06 | 1 | 98.7 |
| | 2007 | 78 | 46 | 5 | | | 26 | 1 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2008 | 60 | 34 | 4 | | | 19 | 3 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2009 | 42 | 24 | 1 | | | 13 | 4 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2010 | 44 | 24 | 5 | | | 14 | 1 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2011 | 42 | 28 | | | | 13 | 1 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2012 | 32 | 22 | 4 | | | 5 | 1 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2013 | 31 | 20 | | | | 11 | | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| ≥ 65 | 2005 | 72 | 36 | 2 | | | 31 | 3 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2006 | 74 | 44 | 4 | | | 24 | 2 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2007 | 81 | 41 | 6 | | | 30 | 4 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2008 | 77 | 40 | 5 | | | 29 | 3 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2009 | 73 | 43 | 4 | | | 23 | 3 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2010 | 78 | 38 | 7 | | | 30 | 3 | | 0.12 | 1 | 100.0 |
| | 2011 | 65 | 33 | 6 | | | 24 | 2 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2012 | 63 | 40 | 7 | | | 16 | | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |
| | 2013 | 63 | 38 | 5 | | | 18 | 2 | | ≤ 0.06 | 1 | 100.0 |

The total number of strains of resistant

9

PCG, CLSI break point (susceptible $\leq 2 \mu$ g/ml)

予防を目的に2010年11月からワクチン接種費用が公費助成になったPCV7、2013年11月から定期接種となった13価小児肺炎球菌ワクチン(PCV13)は2014年6月まで対象年齢が5歳未満であったこと、5歳未満以外はPCV7による集団免疫効果で一時減少傾向を示したこと¹⁴、PCV7含有血清型以外の*S. pneumoniae*が88種類(全血清型95種類)存在することでワクチン接種による血清型置換が発生したこと、5～14歳の世代は2014年度に

ワクチン接種の対象者でなかった者(9～14歳)が6割程度いること、2014年4月から65歳以上のワクチン接種費用は公費助成になったがPPSV23の接種率は30.0%程度と低いこと¹⁵などが考えられた。

Infectious Agents Surveillance Report (IASR) は、小児のIPD罹患率がPCV7の定期接種以前(2010年まで)の髄膜炎2.81%、非髄膜炎22.18%から2013年は髄膜炎1.10%、非髄膜炎9.71%まで減少したこと¹⁶、PCV7含有

Table 2-2. The antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* (drug: LVFX)

| Generation | Year | Strains | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | Break point rate(%) |
|--|------|---------|--------------------------|-----|----|----|----|-------------------|-------------------|---------------------|
| | | | ≤ 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | | | |
| <5 | 2005 | 100 | 1 | 19 | 69 | 11 | | 1 | 2 | 100.0 |
| | 2006 | 94 | | 20 | 69 | 5 | | 1 | 1 | 100.0 |
| | 2007 | 82 | | 28 | 52 | 2 | | 1 | 1 | 100.0 |
| | 2008 | 54 | | 12 | 41 | 1 | | 1 | 1 | 100.0 |
| | 2009 | 52 | | 1 | 39 | 12 | | 1 | 2 | 100.0 |
| | 2010 | 66 | 1 | 11 | 40 | 13 | 1 | 1 | 2 | 98.5 |
| | 2011 | 55 | | 11 | 41 | 2 | | 1 | 1 | 98.2 |
| | 2012 | 45 | 1 | 3 | 39 | | 1 | 1 | 1 | 95.6 |
| | 2013 | 53 | 1 | 4 | 44 | 3 | | 1 | 1 | 98.1 |
| 5-14 | 2005 | 18 | | 2 | 10 | 6 | | 1 | 2 | 100.0 |
| | 2006 | 20 | 1 | 2 | 13 | 4 | | 1 | 2 | 100.0 |
| | 2007 | 10 | | 3 | 7 | | | 1 | 1 | 100.0 |
| | 2008 | 8 | | 1 | 7 | | | 1 | 1 | 100.0 |
| | 2009 | 10 | | 1 | 7 | 2 | | 1 | 2 | 100.0 |
| | 2010 | 6 | | | 6 | | | 1 | 1 | 100.0 |
| | 2011 | 10 | 1 | | 8 | 1 | | 1 | 1 | 100.0 |
| | 2012 | 10 | | 3 | 7 | | | 1 | 1 | 100.0 |
| | 2013 | 9 | | 2 | 7 | | | 1 | 1 | 100.0 |
| 15-64 | 2005 | 75 | | 4 | 57 | 13 | | 1 | 2 | 98.7 |
| | 2006 | 75 | | 7 | 60 | 8 | | 1 | 2 | 100.0 |
| | 2007 | 78 | 2 | 12 | 55 | 7 | 2 | 1 | 2 | 97.4 |
| | 2008 | 60 | 1 | 12 | 44 | 2 | 1 | 1 | 1 | 98.3 |
| | 2009 | 42 | | 3 | 30 | 7 | 2 | 1 | 2 | 95.2 |
| | 2010 | 44 | | 5 | 28 | 10 | 1 | 1 | 2 | 97.7 |
| | 2011 | 42 | 1 | 3 | 32 | 4 | | 2 | 2 | 95.2 |
| | 2012 | 32 | | 4 | 23 | 2 | | 3 | 2 | 90.6 |
| | 2013 | 31 | | 6 | 23 | 2 | | 1 | 1 | 100.0 |
| ≥ 65 | 2005 | 72 | 1 | 6 | 57 | 8 | | 1 | 2 | 100.0 |
| | 2006 | 74 | | 6 | 60 | 8 | | 1 | 2 | 100.0 |
| | 2007 | 81 | | 17 | 57 | 6 | | 1 | 1 | 98.8 |
| | 2008 | 77 | 1 | 10 | 59 | 5 | 1 | 1 | 1 | 97.4 |
| | 2009 | 73 | | 4 | 49 | 16 | 2 | 2 | 2 | 94.5 |
| | 2010 | 78 | | 8 | 48 | 19 | 2 | 1 | 2 | 96.2 |
| | 2011 | 65 | | 10 | 46 | 7 | | 2 | 2 | 96.9 |
| | 2012 | 63 | | 7 | 51 | 4 | | 1 | 1 | 98.4 |
| | 2013 | 63 | 1 | 6 | 51 | 1 | | 4 | 1 | 93.7 |
| The total number of strains of resistant | | | | | | 13 | 21 | | | |

LVFX, CLSI break point (susceptible $\leq 2 \mu\text{g/ml}$)

血清型の*S. pneumoniae*によるIPD症例数は定期接種前(2007年7月～2010年1月)の77.0%から2011年4月以降は31.1%まで減少したが、PCV7非含有血清型の*S. pneumoniae*(血清型置換)によるIPD罹患率の増加を認めたこと¹⁷などを報告している。さらに、国内の成人IPD患者の2006～2007年度の血清型分布成績¹⁸と2013年度の血清型分布成績¹⁰を比較すると、PCV7含有血清型の減少とPCV7非含有血清型の増加を認め、本現象は2010年11月以降のワクチン定期接種に伴う集団免疫効果に起因することが推察されると報告している。なお、Pilishviliら¹⁹は、米国でも小児に対してPCV7を導入した後は、PCV7含有血清型による成人のIPDが半減したと報告しており、その結果からPCV7を接種していないヒトにも集団免疫効果があることを明らかにしている。本研究では対象菌株の血清型別検査を行っていないため、その詳細は不明であるが前述の要因により、2014年度は5歳未満以外で平均値を上回る検出率を認め、5～14歳と65歳以上は菌株数の割合が1.00を上回る増加傾向を示したと推察した。なお、本現象が単なる一時的な増加傾向か否かを確認する必要があることから、今後もその推移に留意すべきであると考えられた。

*S. pneumoniae*の薬剤感受性のうち、2006～2011年度に至る期間の5歳未満に $>2 \mu\text{g/ml}$ を示すPCG耐性株6株(66.7%)を検出したが、2012年度以降は全世代から未検出であった。その要因として、PCV7の血清型にはPCG耐性株が多いため^{20,21}、PCV7がカバーする血清型の菌株数が減少したことで2012年度以降は $>2 \mu\text{g/ml}$ を示す菌株を認めなくなると推察した。なお、2010年度以降の5歳未満にLVFX耐性株5株(34株中5株; 14.7%)を認めたが、星野ら²²は、同じ時期に*S. pneumoniae*を検出した家族を対象として、25家族中29ペアの親子由来54株の相同性をpulsed-field gel electrophoresis (PFGE)で確認した結果、12ペアが同一、5ペアで近似の遺伝子パターンを認めたとし、本菌が家庭内の親子間で水平伝播し得ることを示唆したと報告している。本研究のうち、5歳未満でLVFXのMIC値が $4 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した5株について、本菌株を検出した患児5名の抗菌薬投与歴を調査した結果、いずれの患児にもフルオロキノロン系薬は投与されていなかった。したがって、5歳未満と15歳以上の世代間で*S. pneumoniae*の水平伝播があることを推察した。なお、LVFXの耐性率は全世代で2,005株中34株(1.7%)であり、既報²³と同じく1.0%から2.0%の範囲内であった。

本研究から*S. pneumoniae*は、2011～2012年度までは全世代で減少傾向を示したが、2014年度には5歳未満以外で増加傾向を示したことを確認した。本現象はPCV7の集団免疫効果や血清型置換によるものと推察されたが血清型別検査を行っていないためその詳細は不明である。しかし、特に65歳以上は2014年10月に開始

されたPPSV23の定期接種や2014年6月に承認されたPCV13の接種率の向上が必須と考えられた。また、フルオロキノロン系薬の耐性株の拡散を防止する観点から、親族などで5歳未満の小児と接触する機会が多い15歳以上、特に65歳以上は相互に家庭内伝播等の予防が必要と考えられた。

文 献

1. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010; 2623-42.
2. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144-54.
3. Chiba N, Morozumi M, Shouji M, et al. Changes in capsule and drug resistance of Pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1132-9.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard-9th edition. CLSI document M07-A9. Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2012.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 18th Informational supplement. Vol. 28. M100-S18. Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2008.
6. Balakrishnan I, Crook P, Morris R, et al. Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *J Infect* 2000; 40: 256-61.
7. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893-902.
8. van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, et al. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA* 2010; 304: 1099-106.
9. 永武 毅, 星野和彦. 高齢者と孫との間の細菌相互関係. *Geriatric Medicine* 2002; 40: 1551-4.
10. 河原隆二, 青柳哲史, 高橋弘毅, 他. <速報>2013年度の侵襲性肺炎球菌感染症の患者発生動向と成人患者由来の原因菌の血清型分布—成人における血清型置換 (serotype replacement) について—. *IASR* 2014; 35: 179-81.
11. 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他. 本邦において1998年から2000年の間に分離された*Streptococcus pneumoniae*の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. *日化療会誌* 2003; 51: 60-70.
12. 予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会 肺炎球菌ワクチン作業チーム. 肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(成人用)作業チーム報告書. 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 2011; 1-26.
13. Douglas RM, Hansman D, Miles HB, et al. Pneumococcal carriage and type-specific antibody: failure of a 14-valent vaccine to reduce carriage in healthy children. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1183-5.
14. Ubukata K, Chiba N, Hanada S, et al. Serotype changes and drug resistance in invasive pneumococcal diseases in adults after vaccinations in children, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1956-65.
15. 生方公子. 【今月の特集: グローバル化時代の耐性菌感染症】ペニシリン耐性肺炎球菌: 乳幼児へのPCV7導入前後における肺炎球菌の変化. *臨床検査* 2016; 60: 44-50.

16. 菅 秀, 庵原俊昭, 浅田和豊, 他. 小児における侵襲性インフルエンザ菌, 肺炎球菌感染症: 2013年. *IASR* 2014; 35: 233-4.
17. 常 彬, 大西 真, 庵原俊昭. 小児侵襲性肺炎球菌感染症由来菌株の細菌学的解析結果. *IASR* 2014; 35: 234-6.
18. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 61-8.
19. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32-41.
20. 成相昭吉, 内村 暢, 金高太一, 他. 7価肺炎球菌結合型ワクチンが導入された2010年における乳幼児下気道感染症例の上咽頭から検出された肺炎球菌の疫学. *日小児会誌* 2013; 117: 1759-66.
21. 常 彬, 大西 真, 庵原俊昭. 小児侵襲性感染症由来肺炎球菌の細菌学的解析から見た肺炎球菌結合型ワクチンPCV7の効果. *IASR* 2013; 34: 64-6.
22. Hoshino K, Watanabe H, Sugita R, et al. High rate of transmission of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* between parents and children. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4357-9.
23. 生方公子. 呼吸器感染症原因微生物の質的变化による薬剤耐性化. *日化療会誌* 2006; 54: 69-93.

Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in respiratory specimens in Kitasato University Hospital

Shin Nihonyanagi,^{1,3} Yoko Takayama,^{1,4} Tatsuhiko Wada,^{1,5} Masaki Nakamura,^{3,6}
Nobuhiko Nakazaki,² Hiroki Sato,¹ Hiroki Ohkawara,¹ Yumiko Takagi,¹
Sachiko Aoyagi,¹ Kuniko Fujiki,¹ Yusaku Kanoh^{2,7}

¹Department of Infection Control and Prevention, Kitasato University Hospital

²Department of Medical Laboratory, Kitasato University Hospital

³Research Center for Infection Control, Kitasato Institute for Life Science, Kitasato University

⁴Department of Infection Control and Infectious Diseases, Research and Development Center for New Medical Frontiers, Kitasato University School of Medicine

⁵Department of Rheumatology and Infectious Disease, Kitasato University School of Medicine

⁶Department of Microbiology, Kitasato University School of Allied Health Sciences

⁷Department of Medical Laboratory, Kitasato University Hospital

Background: For children under 5 years old, the cost of the 7-valent pediatric pneumococcal vaccine (PCV7) became subsidized from public funds in November 2010. We investigated the trend in the diagnosis and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from respiratory specimens.

Methods: We investigated the prevalence of *S. pneumoniae* isolated from respiratory specimens submitted from each department of Kitasato University Hospital over the last 10 years. We studied (1) the diagnosis of *S. pneumoniae* for each fiscal year (from 2005 to 2014), (2) the detection rate of *S. pneumoniae* for each of the following generations (under 5 years old, from 5 to 14, 15 to 64, and 65 years old and over), and (3) the trends in antimicrobial susceptibility (from 2005 to 2013). Detection rate of *S. pneumoniae* was studied, to investigate the specimens and the number of strains in each fiscal year, to calculate the detection rate of each generation. In addition, to validate the benefits of PCV7 inoculation on the back of public subsidies in 2010, we compared the number of strains before 2009 and after 2011. Considering the mean detection number from 2005 to 2009 as being 1.00, we calculated the mean rate for every year from 2011 to 2014.

Results: From 2007 to 2013, the detection rate of *S. pneumoniae* in each year was around the average of all the years investigated. However, the detection rate in 2014 increased except in the under 5-year-old group of patients. A downward trend was detected for strains from all generations until 2012. However, for the fiscal year 2014, there was a tendency for detections to increase in each generation except in those under 5 years old. With respect to antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae*, 9 resistant strains to penicillin G of 1,827 were noted from all generations. Six strains were detected from those patients under 5-years old, while no resistant strains were detected in the over 65-year-old group. No resistant strains were detected from any generation in each fiscal year from 2012 to 2014.

Conclusions: The number of isolated *S. pneumoniae* tended to decrease in all generations from 2011 to 2012, but increased in 2014 except for those patients under 5 years old. Therefore, the trend of the isolation of *S. pneumoniae* should be continued to be observed carefully.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, heptavalent (7-valent) pneumococcal conjugate vaccine: PCV7, diagnosis, antimicrobial susceptibility